

1

# 新型コロナワクチン 今わかっていること まだわからないこと

2021年2月12日  
診療所グループ向け

守屋章成

## 2

# 自己紹介

- 1998年医師免許取得
- 家庭医療（総合診療）を専門として各地の診療所で勤務
- 2010年ごろからワクチン・渡航医学に注力
- 2017年中部空港検疫所に転職
- 2020年～コロナ真っ最中

※Financialおよびacademic COIなし

※個人の見解であり所属組織を代表するものではありません

## 新型コロナワクチンまとめ（医療従事者向け）

目次 [非表示]

- 1 本ページおよび管理者について
- 2 おことわり
  - 2.1 更新履歴
- 3 要点と個人的見解
- 4 開発が進む新型コロナワクチンについて
  - 4.1 日本で接種されるワクチン
  - 4.2 米国と英国では既に接種されているワクチン
- 5 ワクチンの効果「vaccine effect」について
- 6 3ワクチンの製法について
  - 6.1 mRNAワクチンとウイルスベクターワクチン
  - 6.2 ウイルスベクターワクチン
  - 6.3 ウイルスの遺伝子をコードするDNAワクチン
  - 6.4 その他の新型コロナワクチン
- 7 3ワクチンの治験 phase
- 8 3ワクチン論文のかんたん読み方

## 新型コロナワクチン対象者別検討

目次 [非表示]

- 1 このページの目的
  - 1.1 免責事項
  - 1.2 参照先リスト
- 2 高齢者
  - 2.1 高齢者：日本での指針
  - 2.2 高齢者：各国での指針
    - 2.2.1 ノルウェーでの高齢者接種後死亡はワクチンとの因果関係なし
- 3 小児
  - 3.1 小児：日本での指針
  - 3.2 小児：各国での指針
- 4 妊婦
  - 4.1 妊婦：日本での指針
  - 4.2 妊婦：各国での指針
- 5 妊娠拳児を希望する男女
  - 5.1 妊娠拳児希望男女：日本での指針
  - 5.2 妊娠拳児希望男女：各国での指針

まとめページを作りました（膨大）  
※URLは最後にお知らせします

### 3

## 最初に結論

### 【接種を受ける側として】

- 安心して、高い効果を期待して、受けてよい
- 1万分の1未満の確率で未知の有害事象が生ずる可能性には心構えを

### 【接種を提供する側として】

- 高い効果があることを理解する
- 副反応はワクチンとしての通常範囲であることを理解する
- 未知の要素が複数あること、確率で考える重要性を理解する
- 接種を受ける人の不安には丁寧に回答する

わたしは、喜んで接種を受け、人々の不安に最大限応えます



## 4

# 本日の流れ；事務職の方にもわかりやすく

- ウイルスと免疫のしくみ
- 新型コロナワクチンのしくみ
- 新型コロナワクチンの効果
- 新型コロナワクチンの副反応
- 新型コロナワクチンについてまだわからないこと
- 新型コロナワクチンにまつわる不安やデマ

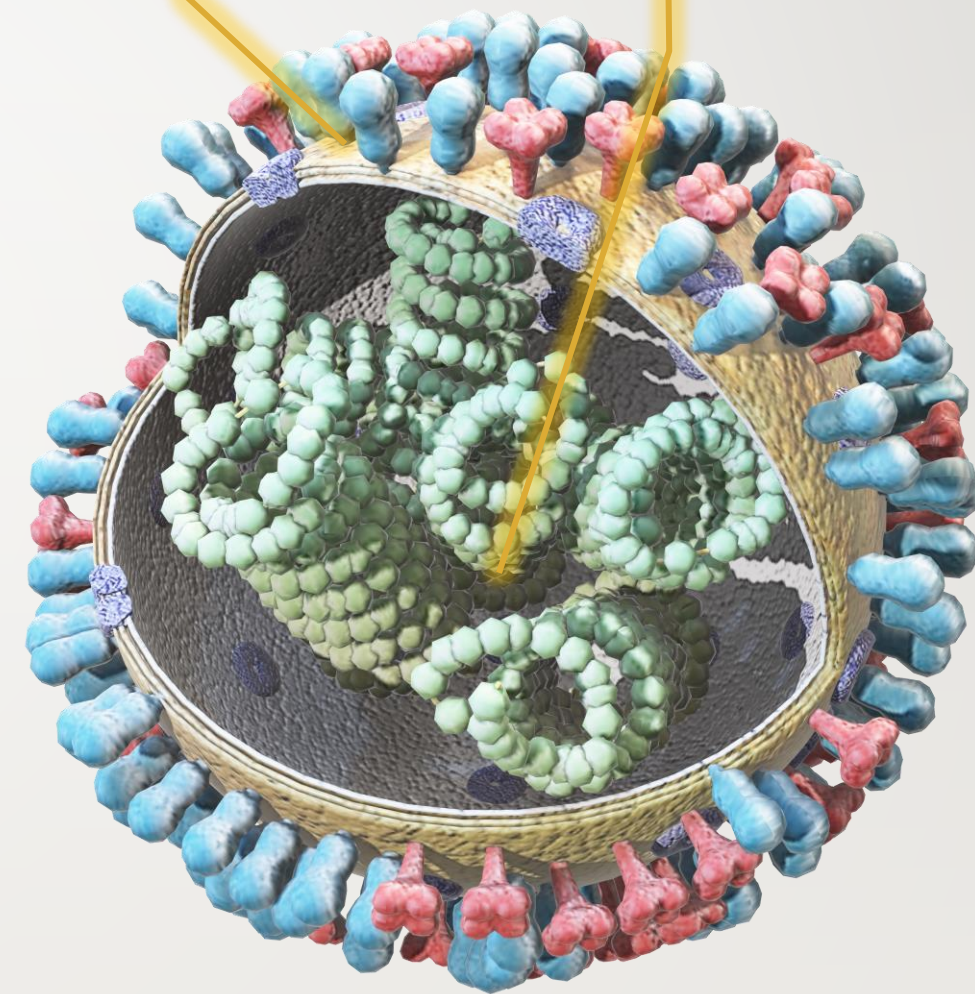
# 5

## ウイルスのしくみ

- ① 殻（エンベロップ）
  - ② トゲ（スパイク蛋白等；ヒト細胞侵入時のリガンド）
  - ③ 遺伝子（RNAまたはDNA；コロナウイルスは1本鎖プラス鎖RNA）
- 遺伝子とは、ウイルスのからだ全体を調理するためのレシピ本

①殻（から） と ②トゲ

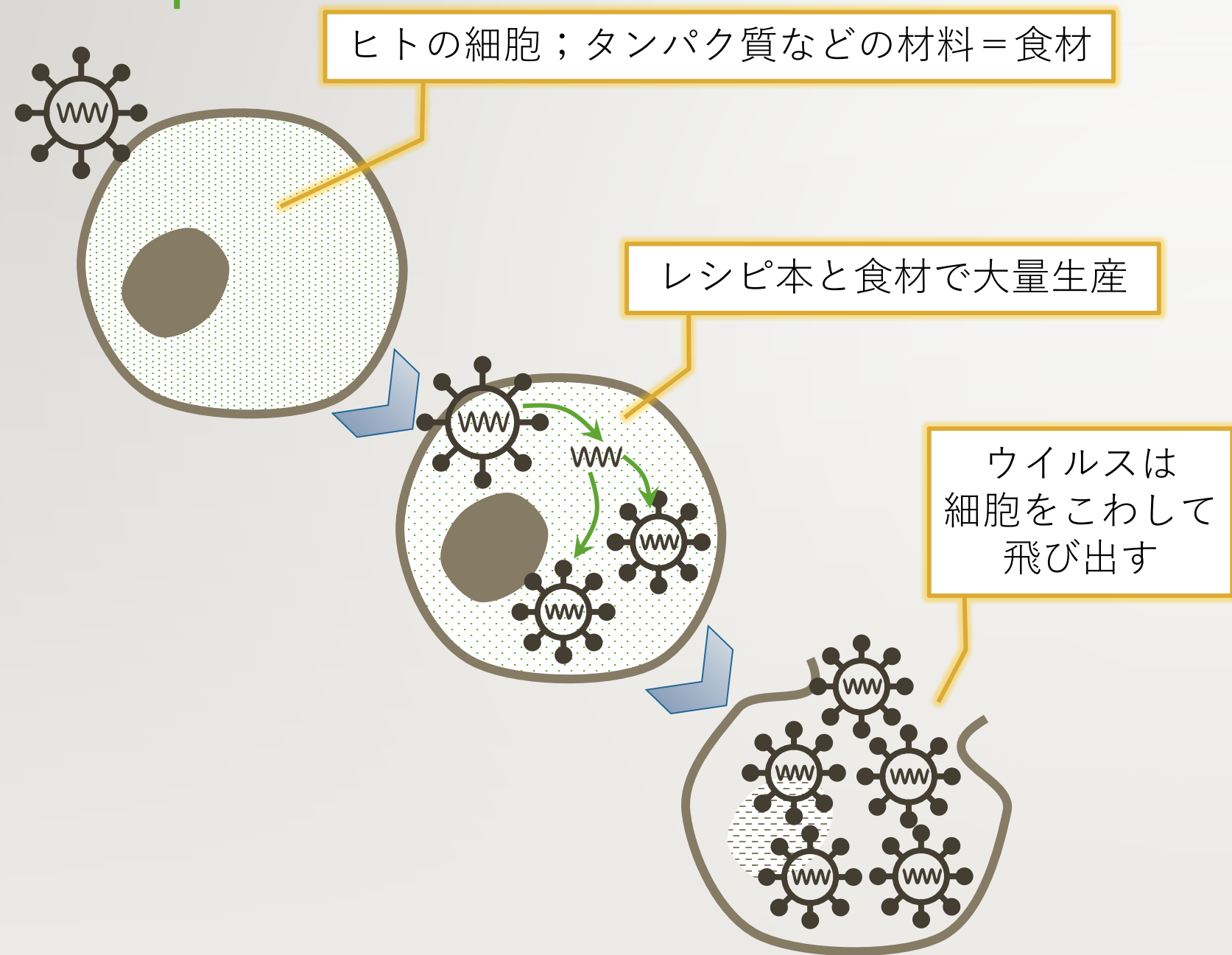
③ウイルスの遺伝子＝レシピ本





# 6

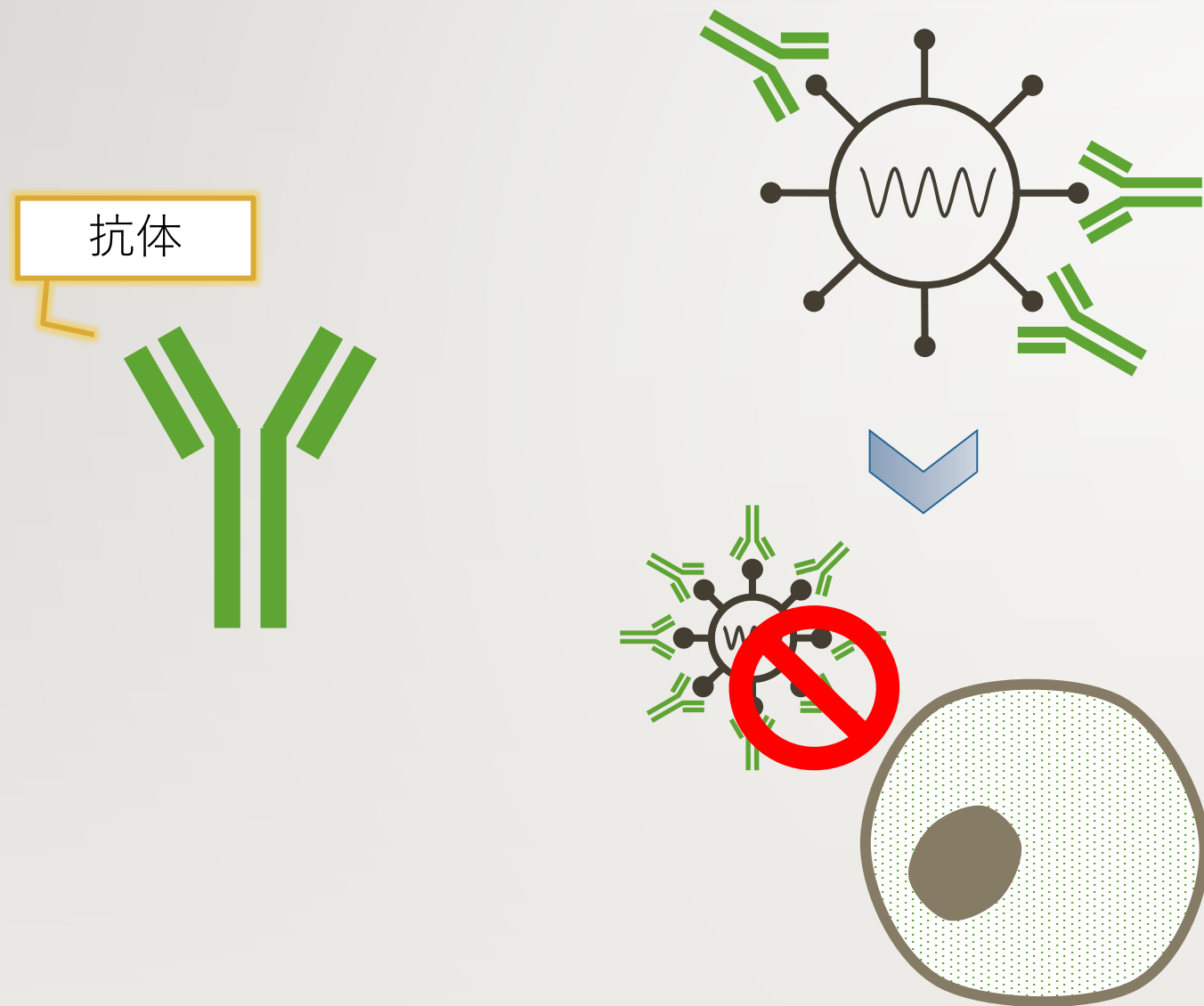
## ウイルスのしくみ



1. ウイルスはトゲでヒト細胞にくっつく
2. ヒト細胞はうっかり侵入を許す
3. ウイルスは細胞内にウイルス遺伝子＝レシピ本を放出
4. ウィルスレシピ本を読んだヒト細胞は自動的にウイルスのコピーを大量生産
5. 食材を使い果たしてヒト細胞は破壊
6. ウィルスは次のヒト細胞を狙いに

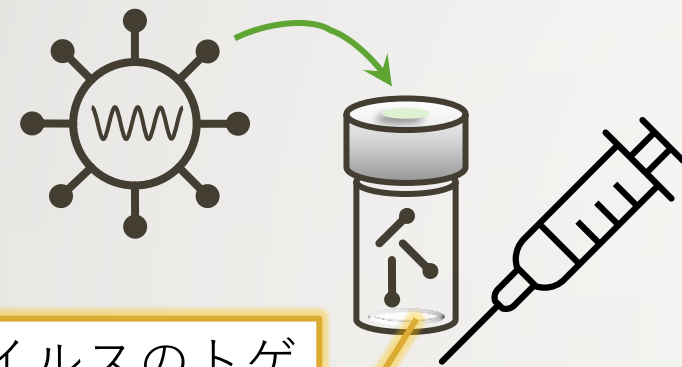
新型コロナウイルスはのどや肺の細胞を破壊する

## 7 免疫のしくみ 抗体とは

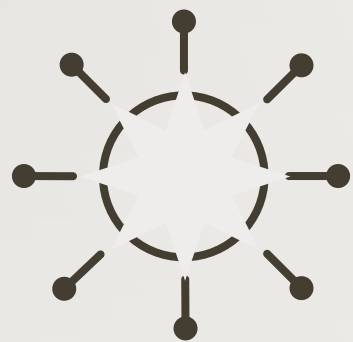


- ウイルスに感染→  
トゲのかたちに合った抗体を産生
- 同じウイルスが再度侵入→  
抗体がトゲに付着し細胞侵入を阻止
- = 「免疫が付いた」
- 抗体（液性免疫）の他にも免疫のしくみは複雑で多岐
  - 細胞性免疫, 自然免疫

## 8 新型コロナウイルスのしくみ トゲさえあれば免疫が付く

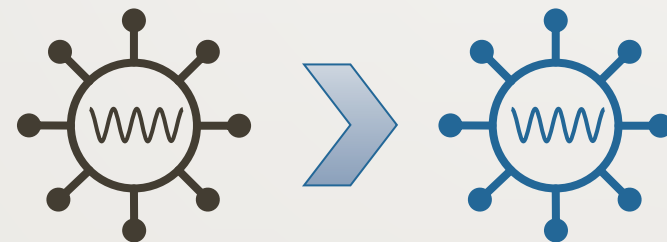


不活化ワクチン



バラバラにしたウイルス

(弱毒)生ワクチン

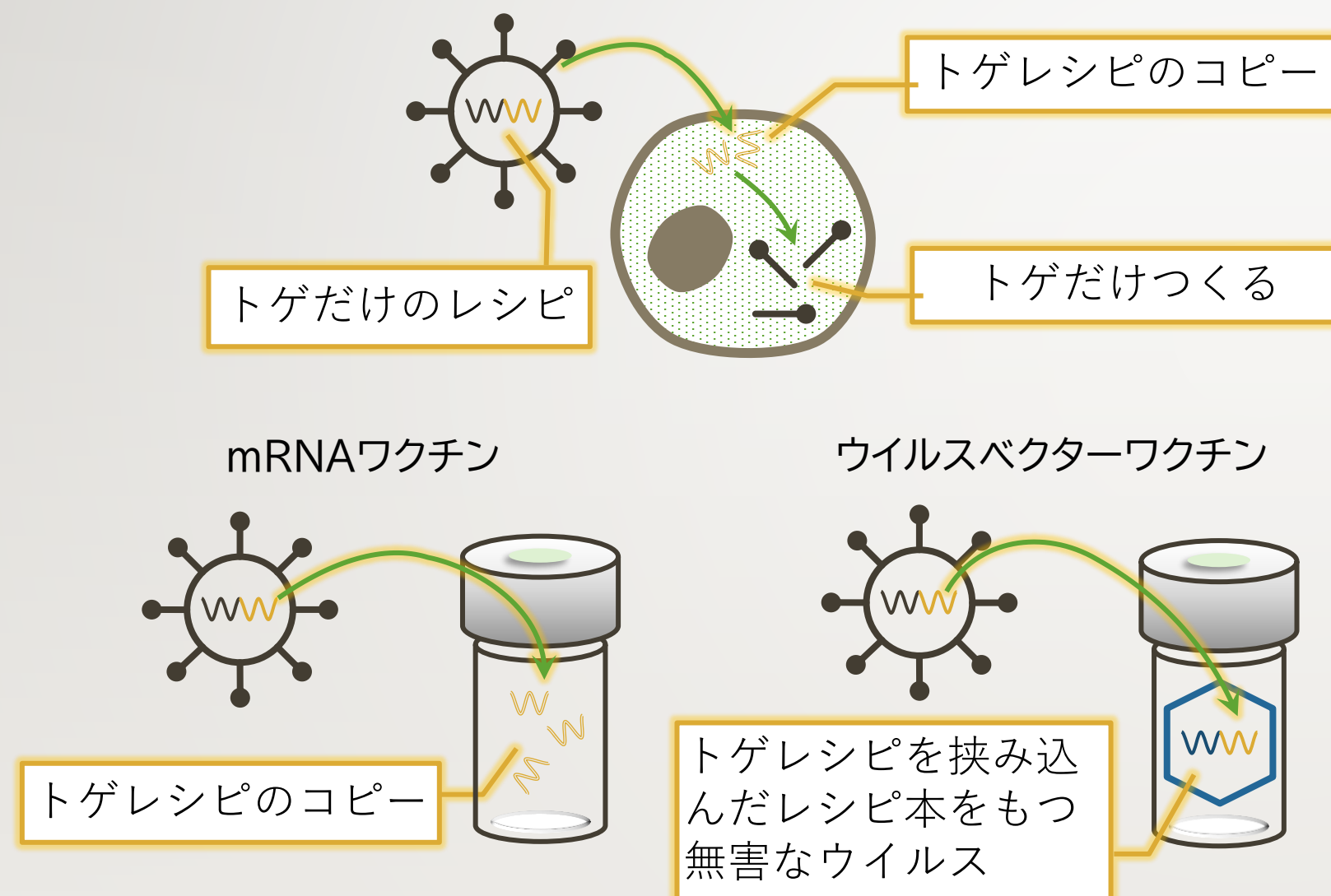


毒性が弱いウイルス

- 感染する危険を冒さず免疫を付けるには？  
→ トゲを作ればいい；どうやって？
- 不活化ワクチン
  - バラバラにしたウイルス；トゲを含む
  - ウイルスの大量培養が必要
  - 新型コロナの大量培養は未確立
- 生ワクチン（弱毒生ワクチン）
  - 偶然弱くなったウイルス；トゲがある
  - 偶然に頼るのでいつできるかわからない
  - 新型コロナの効果的な弱毒株は未確立



## 9 新型コロナウイルスのしくみ トゲはヒト自身につくらせよう



- ヒトの手でトゲをつくれないうなら  
ヒトの細胞につくらせればいいじゃん！
- ヒト細胞はレシピがあれば何でもつくる
  - 感染ウイルスを大量生産してしまうほど
- ウイルスレシピ本から  
トゲのレシピのページだけコピー  
→ワクチンに入れる
  - トゲレシピのコピーだけ = mRNAワクチン
  - トゲレシピを別のウイルスのレシピ本にはさむ = ウイルスベクターワクチン

10

## 日本で使う新型コロナワクチン3種



### ファイザー社製 (米国)

- ファイザー社とビオンテック社の共同開発
- mRNAワクチン



### モデルナ社製 (米国)

- モデルナ社と国立アレルギー感染症研究所の共同開発
- mRNAワクチン



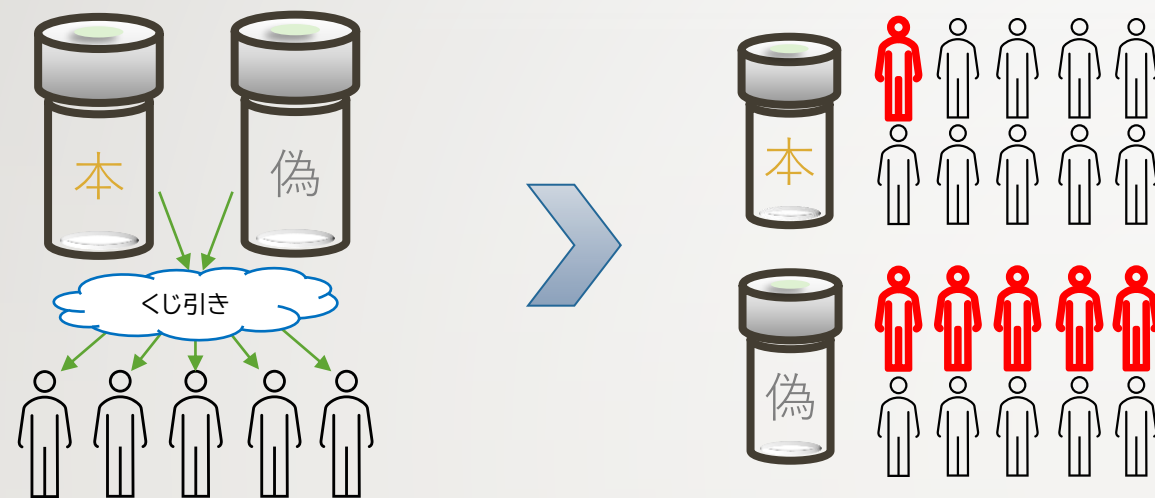
### アストラゼネカ社製 (英国)

- アストラゼネカ社とオックスフォード大学の共同開発
- ウイルスベクターワクチン

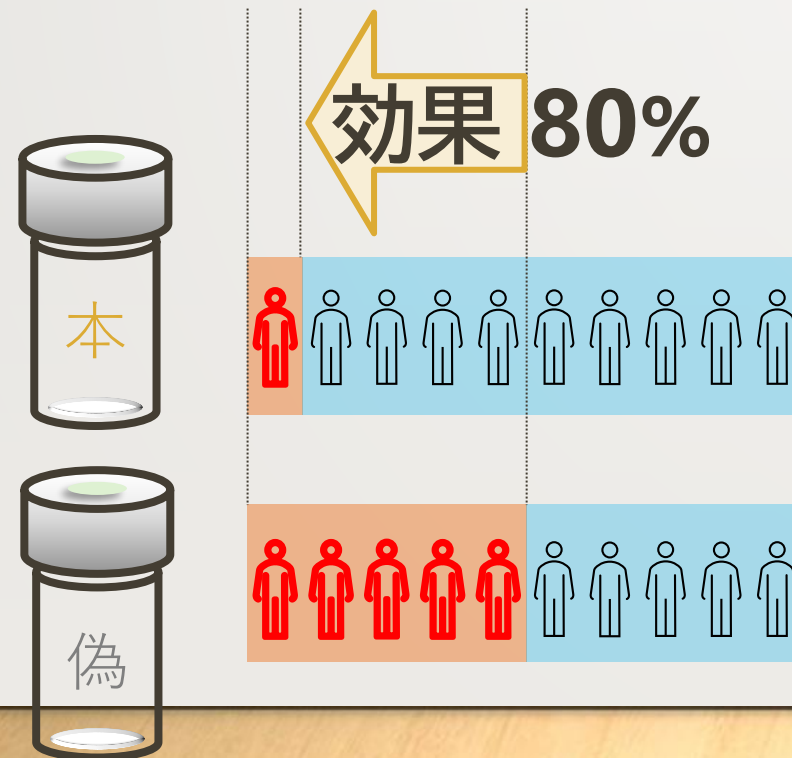


# 11

## 新型コロナワクチンの効果 そもそもワクチンの効果とは



- 治験はランダム化比較試験（RCT）
  - 真薬（本物のワクチン） vs 偽薬（プラセボ）
- 真薬群での感染率 vs 偽薬群での感染率
- 真薬群で10人中1人感染 vs 偽薬群で10人中5人感染  
→偽薬群の5人が真薬を接種すれば4人は防げた
- 「真薬ならば防げた割合」がワクチンの効果 (VE)
  - $4/5=0.8$ ；ワクチンの効果80%
  - または  
 $(5/10 - 1/10) \div (5/10) = 0.8$ ；80%

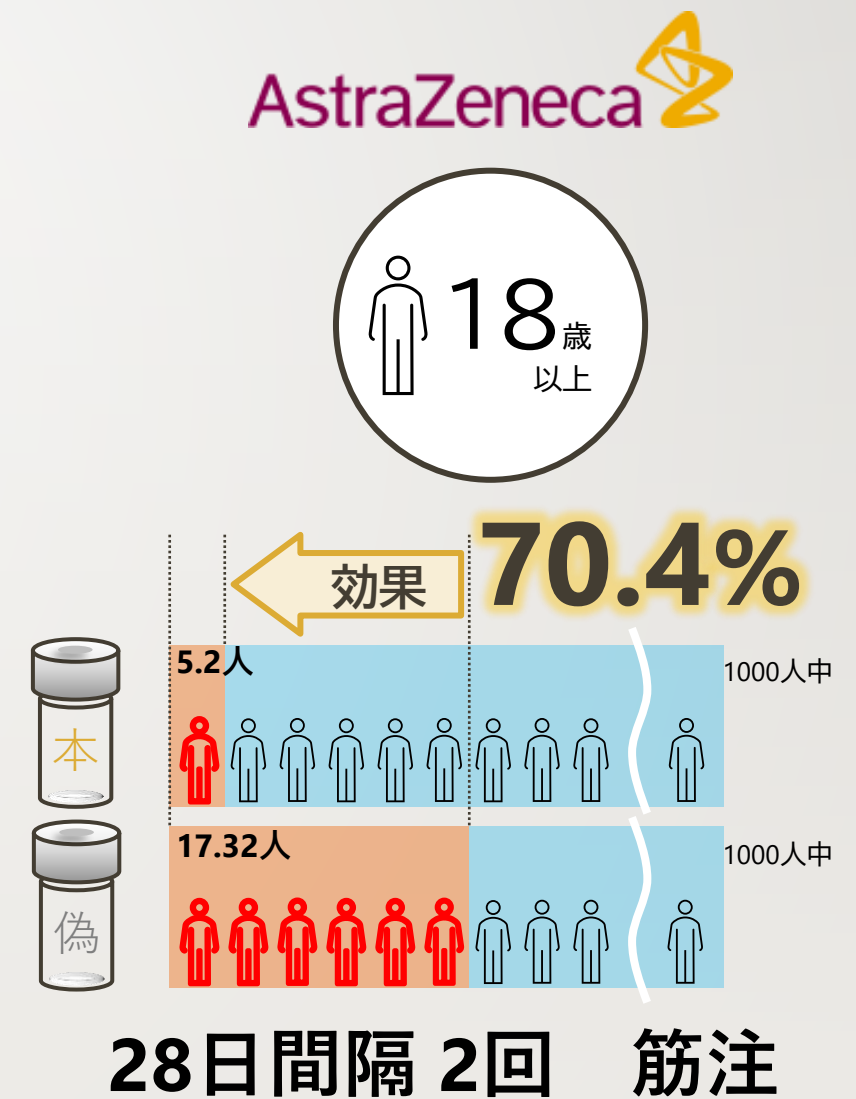
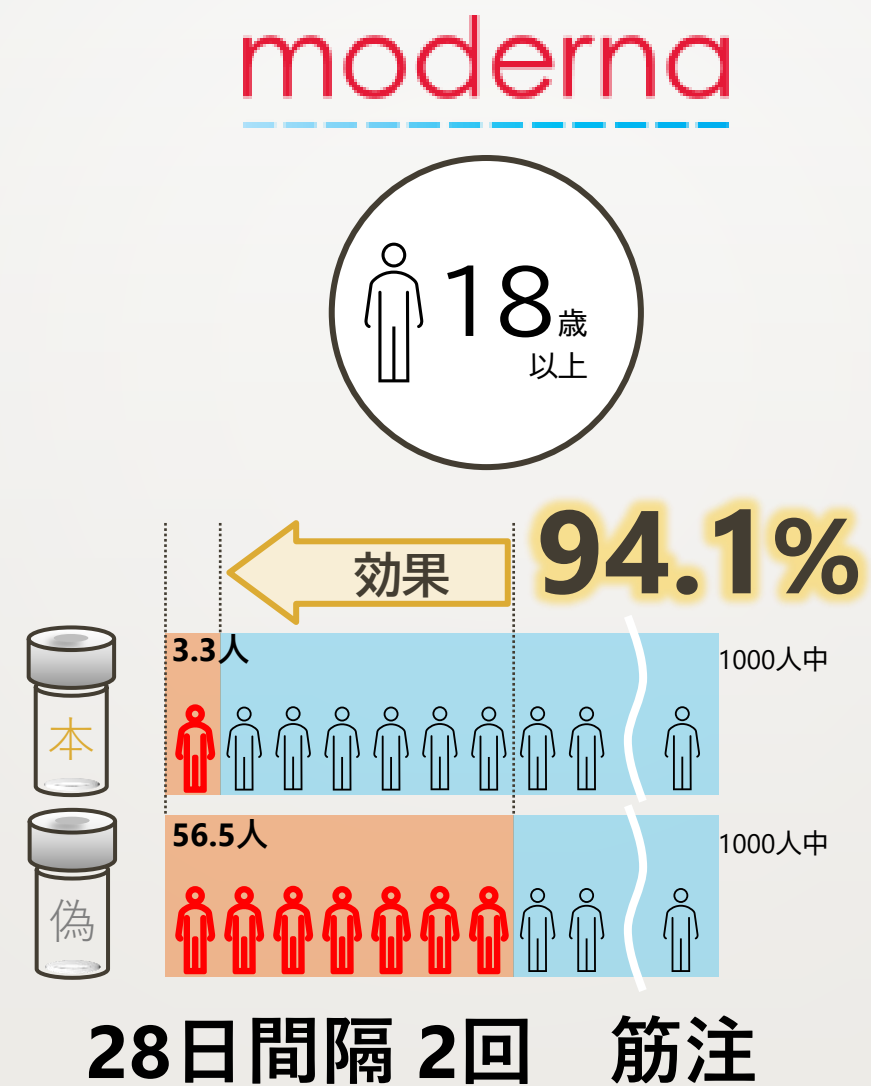
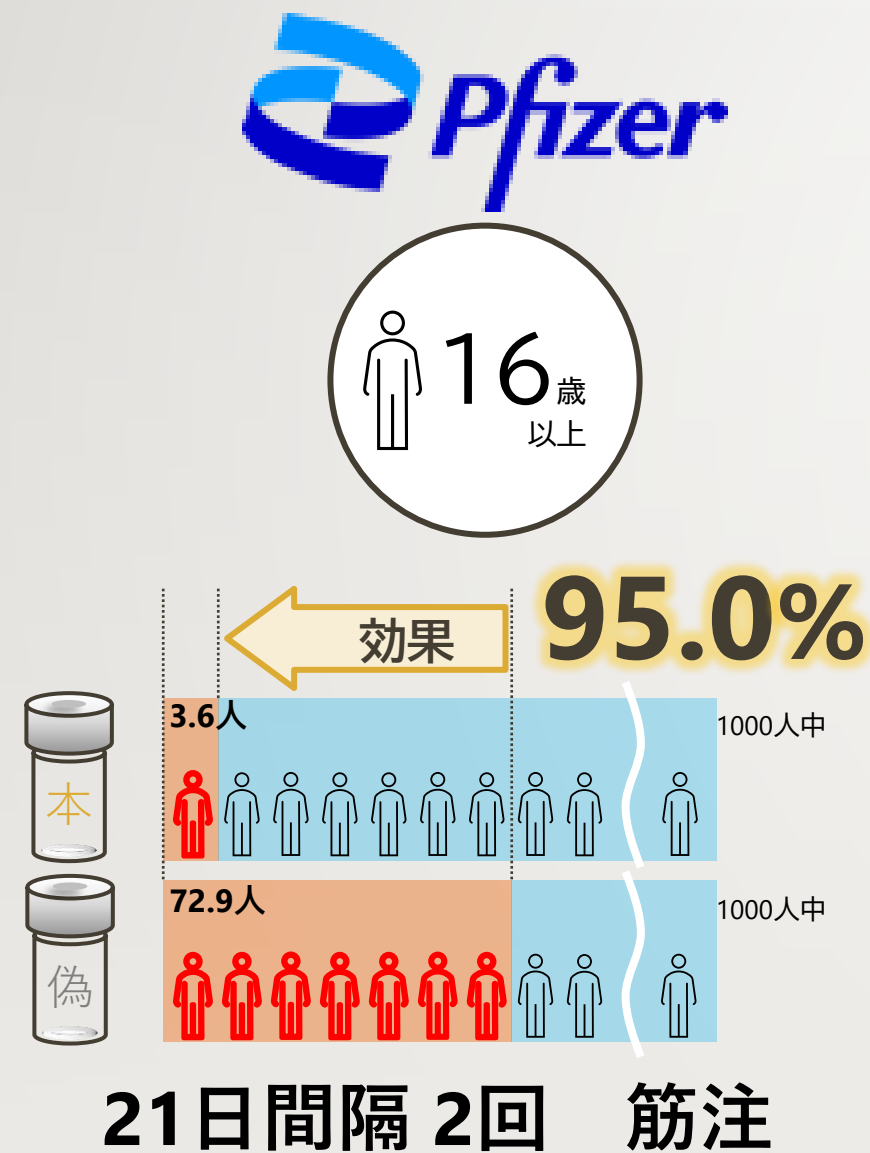




12

# 新型コロナワクチンの効果 新型コロナ「発症」の予防

「無症状病原体保有者」の予防は、  
➤ ファイザー，モデルナは未検証  
➤ アストラゼネカは有意差なし



## 13

# 新型コロナワクチンの効果 新型コロナ「発症」の予防；より詳しく



moderna

AstraZeneca

Overall	95.0%	90.0-97.9	94.1%	89.3-96.8	70.4%	54.8-80.6
合併症すべて	95.3%	87.7-98.8	90.9%	74.7-96.7	—	—
≥65歳すべて	—	—	86.4%	61.4-95.2	—	—
≥65 合併症なし	100.0%	29.0-100.0	—	—	—	—
≥65 合併症あり	91.7%	44.2-99.8	—	—	—	—
重症化	88.9%	20.1-99.7	100.0%	算出不能-100	—	—
1低量→2標準量	—	—	—	—	90.0%	67.4-97.0
標準量×2回	—	—	—	—	62.1%	41.0-75.7
	95%信頼区間			95%信頼区間		95%信頼区間

高齢者は全体に参加者が少なく，真の効果は不明

## 新型コロナワクチンの効果

- 「発症」および「重症化」について非常に高い予防効果あり
- 「無症状病原体保有者」については未検証または予防効果なし

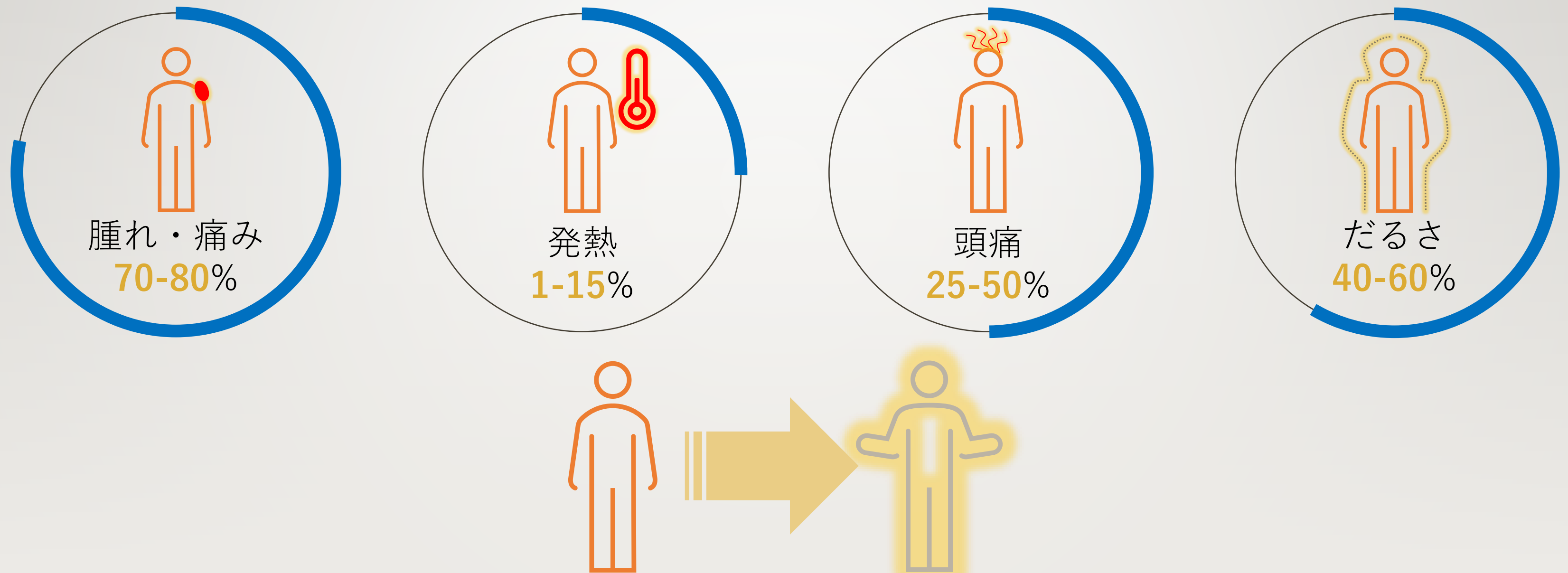
### 【本音トーク】

- まさか1年という短期間でこれほどの効果があるワクチンが開発されるとは



15

## 新型コロナワクチンの副反応 ワクチンとしての一般的な副反応



# 16

## 新型コロナワクチンの副反応 一般的な副反応への医学的対応

- 接種から1週間以内の接種部位の腫れ・痛みは、基本的に経過観察
- 接種から1週間以内の発熱，倦怠感等の全身症状は，新型コロナ発症の可能性があるので，丁寧に問診・診察して個別に判断
  - 事前の解熱剤服用はおすすめしない
- 接種から1週間後以降に発症する症状は，一般的な副反応ではない可能性が高いので，積極的に精査
  - 未知の副反応および他疾患の両方の可能性
- 接種から1ヶ月後以降に発症する症状は，ワクチンとは関係ない可能性が高いので，積極的に精査

17

## 新型コロナワクチンの副反応 アナフィラキシー（強いアレルギー）



100万人中  
**11～17人**

ほとんどが接種後15分以内



100万人中  
**2.5人**

ほとんどが接種後15分以内



100万人中  
**9人**

ほとんどが接種後15分以内

- |              |        |                   |
|--------------|--------|-------------------|
| ➤インフルエンザワクチン | 100万人中 | <b>1.4人</b>       |
| ➤NSAIDs（鎮痛薬） | 100万人中 | <b>1,000人</b>     |
| ➤抗菌薬（抗生物質）   | 100万人中 | <b>300-4,000人</b> |

インフルエンザワクチンよりは多いが、頻用薬よりはずっと低い



# 18

## 新型コロナウイルスワクチンのアナフィラキシーと「アレルギーの既往」

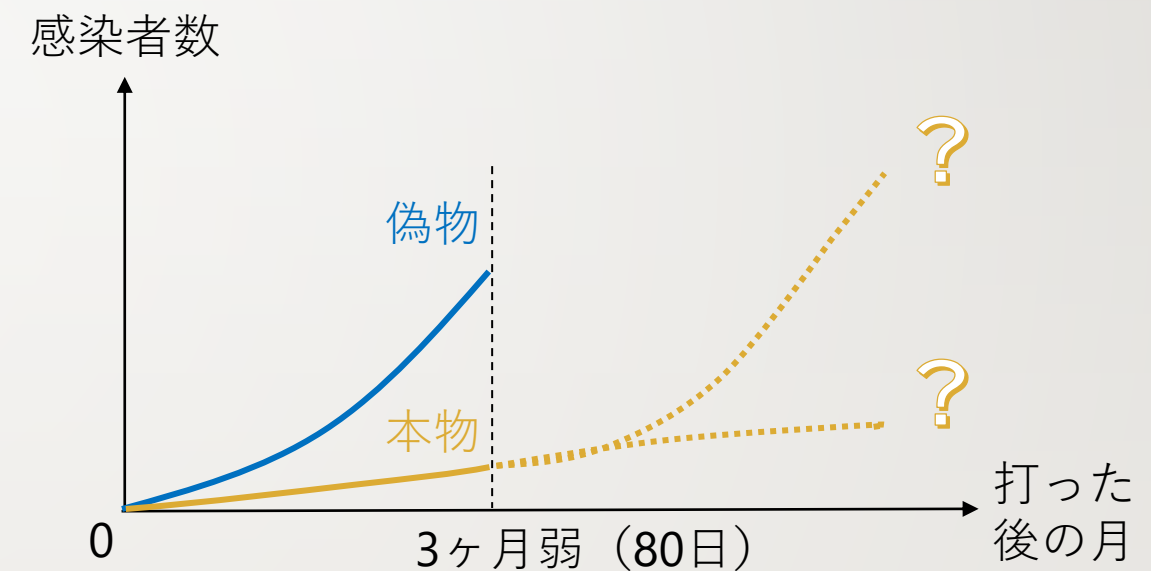
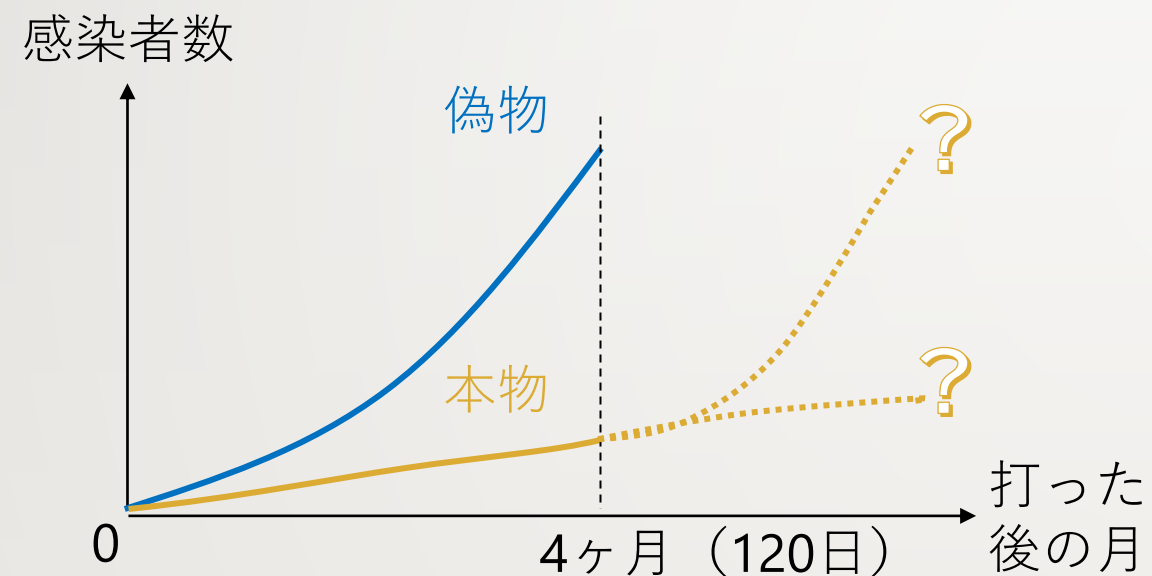
1	COVIDワクチンの1回目接種でアナフィラキシーが生じた患者	2回目接種は絶対禁忌
2	過去に、COVIDワクチンと共通する添加剤を含む他の薬剤で、アナフィラキシーが生じた患者	共通する添加剤を含むCOVIDワクチンの接種は絶対禁忌
3	過去に、COVIDワクチンと共通する添加剤を含まない他のワクチンで、アナフィラキシーが生じた患者	禁忌ではないが要注意者として、未知の機序によりCOVIDワクチンでもアナフィラキシーが生ずる可能性を十分に説明し、接種する場合は事後の観察と救急処置の準備を万全にして慎重に行う
4	過去に、ワクチン以外の薬剤または食物で、アナフィラキシーが生じた患者	アナフィラキシーの既往がない患者と基本的に同程度の注意でCOVIDワクチンを接種できるが、既往がない患者と同程度のリスクでアナフィラキシーが起きることは丁寧に説明し、事後の観察と救急処置の準備を万全に行う
5	アナフィラキシー以外の機序によるアレルギー性疾患の既往がある患者(*)	

(\*)アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、気管支喘息など

(※守屋作成「新型コロナウイルスワクチン対象者別検討」より)

19

まだわからないこと  
長期的な効果は？

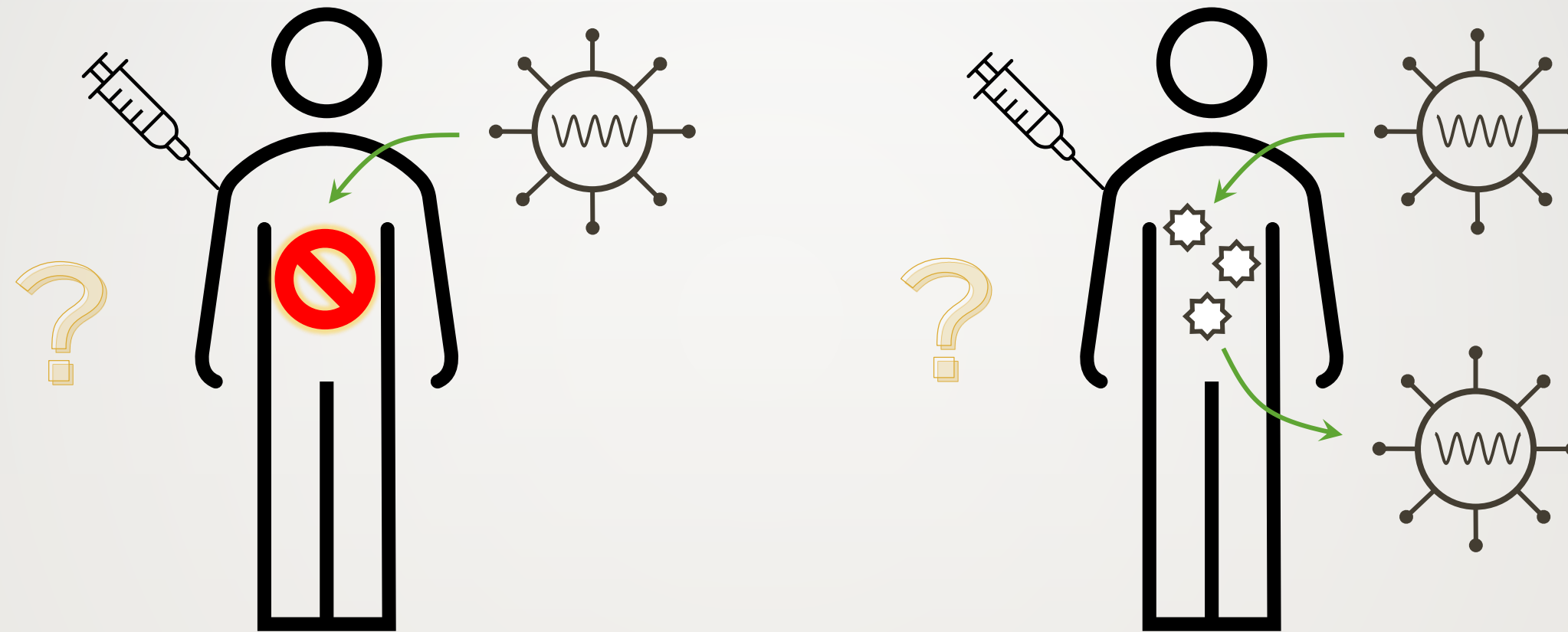


接種3-4ヶ月後以降の実薬群は…

- 引き続き感染者数の増加は低いまま？
- どこかのタイミングで次第にor急激に増加＝効果減弱？

20

まだわからないこと  
他人にうつさなくなるのか？



「発症を予防する」ということは…

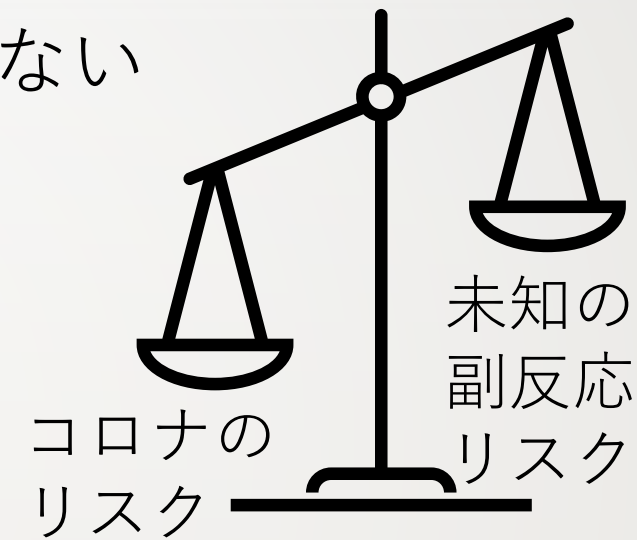
- 他人にもうつさないで済むぐらいにウイルス増殖を阻止する？
- 他人にはうつしてしまうが自分は発症しない程度の増殖阻止？



## 21

# まだわからないこと 妊娠、授乳、妊活中女性での安全性？

- 少なくともmRNAワクチンには理論的リスクはない
- 新型コロナに感染するリスク
- 新型コロナが重症化するリスク
- 未知の重い副反応のリスク
- 接種後に偶然悪くなったときに「結びつけて考えてしまう」心のリスク
  - 妊活中女性は接種後に念のため期間を空ける？4週間？
  - 妊活中男性は何ら気にしなくてよい；遺伝子異常として子孫に受け継がれることない
- 普段の主治医と、接種担当医師に、納得いくまで相談して決断するしかない



## 22

# まだわからないこと 免疫低下状態，悪性腫瘍での安全性？

- 少なくともmRNAワクチンには理論的リスクはない
  - 新型コロナに感染するリスク
  - 新型コロナが重症化するリスク
  - 未知の重い副反応のリスク
  - ワクチンの効果が充分得られない可能性のリスク
  - 接種後に偶然悪くなったときに「結びつけて考えてしまう」心のリスク
- 
- 普段の主治医と、接種担当医師に、納得いくまで相談して決断するしかない



## 23

# まだわからないこと 小児での効果と安全性？

- 16 or 18歳未満は治験対象外
  - 小児は感染リスク，発症リスクは低い
  - 小児は重症化リスクは極めて低い
  - 小児からの伝播リスクも低い
- 
- 小児での効果と安全性が不明で，各種リスクが低いなら，接種優先順位は最後尾



## 24

# まだわからないこと 1回目と2回目で異なるメーカーの製剤？

- 一般論として、異なるメーカーのワクチンで順序を混ぜて接種するべきではない
  - どうしてもやむを得ない場合は仕方がなく異なるメーカー製剤で接種する
- 新型コロナワクチンについても同様
  - 異なるメーカー製剤を接種しないようかなり厳しくコントロールすべき

(おまけ)

- 製剤ごとに規定された接種間隔より「短く」接種するのは絶対禁忌
- 規定間隔より「長く」接種するのは、免疫学的にはOKだが、2回目までの感染リスクが上がる

25

## まだわからないこと 変異株に対する予防効果？

中和反応/抗  
体の検証系  
統/変異



moderna

B.1.1.7系統

接種者20人で中和反応が既知株と同等

- DOI:10.1101/2021.01.18.426984

接種者23人で中和抗体が3.85倍低下

- DOI:10.1101/2021.01.19.21249840

中和反応が既知株と同等

- DOI:10.1101/2021.01.25.427948

B.1.351系統

中和反応が6.4倍低下

- DOI:10.1101/2021.01.25.427948

501Y.V2系統

接種者16人で有意に低下

- DOI:10.1101/2021.01.15.426911

N501Y変異

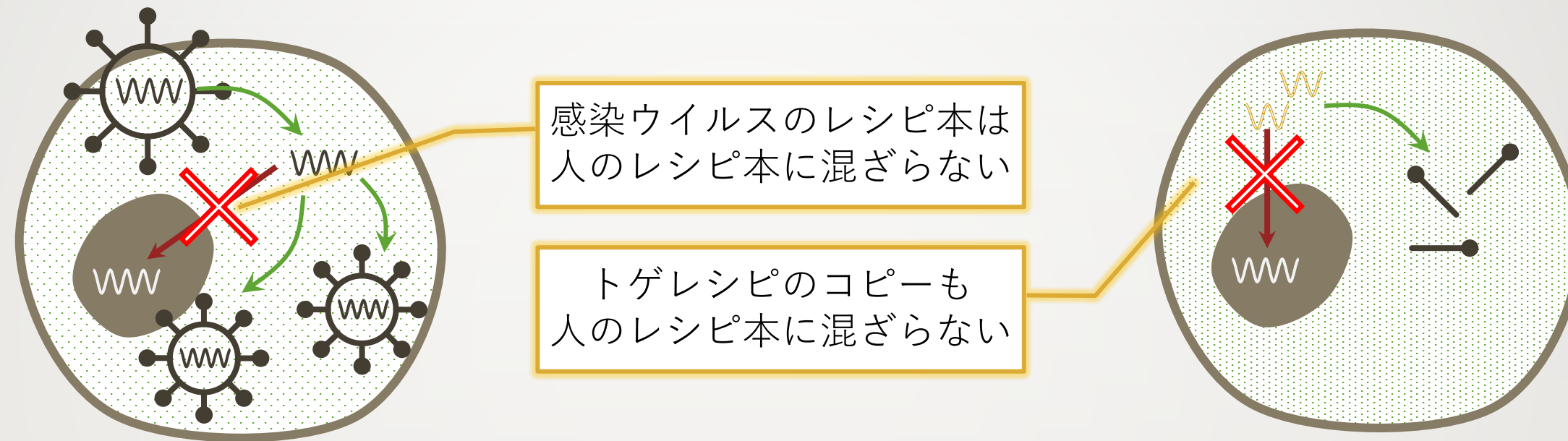
接種者20人で中和反応が既知変異と同等

- DOI:10.1101/2021.01.07.425740

たとえ真の感染予防効果が変異株に対して減弱するとしても、接種しない理由にはならない

26

## 新型コロナウイルスにまつわる不安やデマ 「ウイルス遺伝子が自分の遺伝子に！」



- コロナワクチン中のウイルス遺伝子はどう逆立ちしてもヒトの遺伝子には組み込まれない…「セントラルドグマ」
- ワクチンはレシピ本の一部をコピーしただけ；コピーが他の本に勝手に入ってページの一部になることはあり得ない
- レシピ本のコピー（mRNA）は不安定；数日以内に分解



27

新型コロナワクチンにまつわる不安やデマ  
「治験ではわからなかった重い副反応が今後...」



moderna



各治験で実薬を  
接種された人数

約1万9千人

約1万5千人

約1万2千人

- 未知の重い副反応が今後発見されるとしても、単純計算でそれぞれ、  
「19,000分の1未満」「15,000分の1未満」「12,000分の1未満」
- 2021年厚生労働省抗体調査：日本のコロナ感染率0.91%「100分の1」
- 接種して1ヶ月以内の10,000分の1未満の未知の重大副反応 vs  
未接種で1年以内の100分の1（1ヶ月あたり1,200分の1）のコロナリスク

## もう一度結論

### 【接種を受ける側として】

- 安心して、高い効果を期待して、受けてよい
- 1万分の1未満の確率で未知の有害事象が生ずる可能性には心構えを

### 【接種を提供する側として】

- 高い効果があることを理解する
- 副反応はワクチンとしての通常範囲であることを理解する
- 未知の要素が複数あること、確率で考える重要性を理解する
- 接種を受ける人の不安には丁寧に回答する

わたしは、喜んで接種を受け、人々の不安に最大限応えます

29

以下は予備スライド



30

## AstraZeneca治験の注意点1 —投与量の途中変更と接種間隔延長

### 実薬ロット検定不良による投与量の途中変更

- 治験開始後にウイルス量を再検定  
→分光光度法  $2.2 \times 10^{10}$  vs 定量PCR法  $5.0 \times 10^{10}$
- 初期の実薬群でワクチン反応性症状が想定より少なかった
- 検証過程で、添加剤が分光光度計測定を阻害することが判明
- やむを得ず**治験途中で**ウイルス量検定を定量PCR法に変更

### 検証と治験計画変更による接種間隔の延長

- 治験計画変更前の参加者は2回目接種が大幅遅延、一部は1回目投与量が低下  
→Low dose/Standard dose (**LD/SD**) 群 vs Standard dose/Standard dose (**SD/SD**)群

## 31 | AstraZeneca治験の注意点2 —効果のheterogeneity

LD/SD群の方がVEが高いのは偶然か？真実か？

- LD/SD **90.0** (67.4-97.0) vs SD/SD **62.1** (41.0-75.7)
- 論文中では偶然に言及
  - -- possibility that **chance** might play a part --
- 免疫学的機序からは真実の可能性も
  - ブースター接種が遅い方がB細胞の親和性成熟が深化する
  - 初期投与量が少ない方がB細胞の濾胞樹状細胞への競合がより強く働く
  - 初期投与量が少ない方がベクターウイルス自体への免疫が弱かった？

## 様々なシナリオ

楽観的	<ul style="list-style-type: none"><li>ワクチンにより感染爆発国が、やがては世界的に、<b>コントロールに向かう</b></li></ul>
ハードル	<ul style="list-style-type: none"><li>十分な人口に行き渡るまでに<b>数年</b>はかかる可能性</li><li>高所得国とそれ以外で<b>普及に大きな時間差</b>が生じる可能性</li><li>感染者数が少ない国・地域ではワクチンの<b>効果を実感しにくい</b>可能性</li></ul>
悲観的	<ul style="list-style-type: none"><li>数ヶ月～1年で<b>予防効果が減弱・消失する</b>可能性</li><li><b>変異ウイルス株</b>に対する予防効果が減弱・消失する可能性</li><li><b>重篤な有害事象</b>，COVID重症化（<b>抗体依存性免疫増強 ADE</b>）が今後報告される可能性</li><li>有害事象等により<b>広範なワクチン忌避</b>が生じる可能性</li><li>国際渡航その他の場面で接種を<b>事実上強要される</b>可能性</li><li>接種による油断で<b>感染予防策を無視する市民</b>が増える可能性</li></ul>